Aus der Arbeitsgruppe Perinatale Medizin
der Freien Universität Berlin und der Abteilung
für Geburtshilfe der Frauenklinik
des Krankenhauses Berlin-Neukölln

Direktor der Abteilung und Leiter der Arbeitsgruppe:
Prof.Dr.med. E. Saling

HUMANES PLAZENTARES LAKTOGEN IM SERUM VON ZWILLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Albrecht Scheffler
aus Magdeburg
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0088

Aus der Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität Berlin und der Abteilung für Geburtshilfe der Frauenklinik des Krankenhauses Berlin-Neukölln

Direktor der Abteilung und Leiter der Arbeitsgruppe:
Prof.Dr.med. E. Saling

HUMANES PLAZENTARES LAKTOGEN IM SERUM VON ZWILLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Albrecht Scheffler
aus Magdeburg
1985

Referent: Prof.Dr.med. J.W. Dudenhausen

Korreferent: Prof. Dr. E. Köttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. November 1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1	Fragestellung	6
2.	LITERATURÜBERSICHT	7
3.	MATERIAL UND METHODIK	9
3.1	Auswahl der Schwangeren	9
3.1.1	Normalkollektiv (Gruppe 1)	9
3.1.2	Kollektiv der mangelentwickelten Kinder	12
3.1.2.1	Gruppe 2	12
3.1.2.2	Gruppe 3	15
3.1.2.3	Gruppe 4	17
3.2	HPL-Analytik	19
3.3	Statistische Methoden	19
4.	ERGEBNISSE	20
4.1	Qualitätskontrolle	20
4.2	Klinische Ergebnisse	20
5.	DISKUSSION	39
6.	ZUSAMMENFASSUNG	42
7.	LITERATURVERZEICHNIS	44
	DANKSAGUNG	48
	LEBENSLAUF	49

1. EINLEITUNG

Das humane plazentare Laktogen (HPL) wurde 1961 von FUKUSHIMA (1) aus der menschlichen Plazenta isoliert, ebenso von ITO und HIGASHI (2). Es wird ausschließlich von der Plazenta gebildet (3). Das Zytoplasma der Synzytiotrophoblasten ist der Syntheseort (4, 5, 6, 7, 8). 1962 wurden von JOSIMOVICH (3) und 1966 von FLORINI et al. (9) immunologische, biologische sowie physico-chemische Ähnlichkeiten des Proteohormons mit dem menschlichen Wachstumshormon (HGH) aufgezeigt.

Das HPL besteht aus 190 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht in der monomeren Form von 21600 (10, 11).

Aufgrund der nahezu identischen Struktur zum STH wurde es von GRUMBACH und KAPLAN (12) 1964 als "chronionic growth hormone-prolaktin" (CGP) benannt. FRIESEN (13) bezeichnete 1965 das Hormon als "placental protein", FLORINI (9) als "purufied placental protein" (PPP) und LI (14) 1968 als "human chronionoc somato mammotropin" (HSC). 1971 auf dem Ciba Foundation Symposium einigte man sich international auf die Bezeichnung "human placental lactogen" (HPL) (15).

Über die physiologische Bedeutung des HPL ist wenig bekannt. Die Bestimmung des HPL in der Perinatologie ist angezeigt, da es

- nur in der Plazenta gebildet wird (16, 17),
- einen temporären Funktionszustand der Plazenta wiedergibt, da die biologische Halbwertzeit in vivo zwischen 12 und 30 Minuten liegt (18, 19, 20, 21),
- einem sehr geringen zirkadianen Rhythmus unterliegt (22),
- kein plötzliches Absinken, sondern im Verlauf von Tagen ein Abfallen in pathologische Bereiche zeigt (22),
- aus dem mütterlichen Serum radioimmunologisch einfach und vergleichbar zu bestimmen ist, da der zirkulierende Hormonspiegel im µg/ml-Bereich liegt.

1.1 Fragestellung

Die Arbeit will eine Verlaufstudie über das Verhalten der mütterlichen Serum-HPL-Spiegel bei Zwillingsschwangerschaften sein und die Wertigkeit des HPL bei der Überwachung von mangelentwickelten Gemini dokumentieren.

2. LITERATURÜBERSICHT

In der Literatur wird hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit wenig berichtet. Es werden Zwillingsschwangerschaften und deren HPL-Überwachung beschrieben: jedoch eine exakte Aussage über HPL-Werte bei mangelentwickelten Gemini werden nicht gemacht.

Einzelwerte werden angegeben von JOSIMOVICH und MINTZ 1968 (17), SAXENA 1969 (23), THEPPISAI et al. 1971 (24), GENAZZANI et al. 1971 (25), Verlaufskurven von SINGER 1970 (26) und HAOUR et al. 1971 (27). Übereinstimmend werden erhöhte HPL-Sera-Spiegel angegeben.

BELLMANN (28) berichtete 1973 von 23 Geminigraviditäten und 73 HPL-Bestimmungen. Bei 6 Schwangerschaften wurden Einzelbestimmungen und bei 17 zwei oder mehr Bestimmungen durchgeführt. Die HPL-Werte liegen weit oberhalb des 95,5 % Vertrauensbereichs, zum Teil aber auch im Normbereich eines Normalkollektivs. Es wird aber keine Aussage über ein Korrelat hinsichtlich der Wertigkeit der HPL-Bestimmung gemacht, nur daß die Werte im unteren Bereich bei Wachstum retardierten Kindern lagen. 1976 berichtet GRENNERT (29) über 39 Gemini, jedoch nur über Einzelbestimmungen. Die Werte lagen ebenfalls höher als die Normverteilung der HPL-Werte. Auch hier ist keine Aussage über die HPL-Werte bei mangelentwickelten Kindern gemacht worden. DUDENHAUSEN (22) berichtet 1977 von 35 Zwillingsschwangerschaften, von denen 25 schwer bis leicht mangelentwickelte Feten zeigten. Bei 4 schwer mangelentwickelten Geminipaaren lagen die Werte alle unter den Minima-Werten des Zwillings-HPL-Normalkollektivs. 53 % des Restes der HPL-Werte lag unterhalb des Minimumwertes, 41 % lag unterhalb des Zwillings-HPL-Normbereiches.

THIERY (30) berichtet über 39 Geminigraviditäten, von denen 4 Mangelentwickelte - ohne definiert zu werden - pathologisch tief liegende HPL-Werte zeigten. WESTIN (31) erwähnt 1977 HPL-Überwachungen. 1978 berichtet SPELLACY (32) von 37 Geminipaaren

ab 30. Schwangerschaftswoche. Jedoch auch hier keine Angabe über Mangelentwicklungen und deren HPL-Werte. BATRA (33) erwähnte 41 Geminipaare, von denen 60 % höhere HPL-Werte als Einzelschwangerschaften zeigten, wobei die Frage des Grades der Mangelentwicklung nicht berücksichtigt wird. Auch SØRENSEN (34) berichtet von 5 Geminiüberwachungen ohne differenzierte Aufteilung. 1979 werden 33 Gemini-HPL-Überwachungen von DUNCAN (35) beschrieben, wobei die Werte über denen von Einzelschwangerschaften lagen. PLUTA et al. (36) teilen mit, daß bei 9 überwachten Geminigraviditäten die Werte bei Feten mit schwerer fetalen Mangelentwicklung unter der 10. Perzentile des HPL-Normbereiches lagen. Auch HARRISON (37) berichtet 1980 nicht differenziert hinsichtlich der Mangelentwicklung über HPL-Werte bei Zwillingsschwangerschaften.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Auswahl der Schwangeren

Im Zeitraum vom 10.1.1973 bis 13.11.1978 wurden in der Frauenklinik Berlin-Neukölln bei 81 Geminigraviditäten, die dort ambulant und stationär überwacht wurden, 560 HPL-Werte bestimmt.

3.1.1 Normalkollektiv (Gruppe 1)

Zur Ermittlung eines Normalkollektivs wurden die Geminischwangerschaften herangezogen, deren Kinder Geburtsgewichte zwischen der 25. und 75. Perzentile der intrauterinen Gewichtskurven von Neugeborenen nach LUBCHENCO (38) hatten. Die Kurven von LUBCHENCO wurden zugrunde gelegt, da in ihnen Zwillingschwangerschaften enthalten sind, obwohl die Kurven den deutschen Verhältnissen nicht ganz entsprechen. Um Vergleiche mit verschiedenen Kollektiven mangelentwickelter Kinder ziehen zu können, wurden 28 Zwillingsschwangerschaften mit 204 HPL-Bestimmungen ab der 21. SSW herangezogen. Aufgestellt wurden die Median- sowie Minimal- und Maximalkurven der HPL-Werte (Abb. 1, Tab. 1).

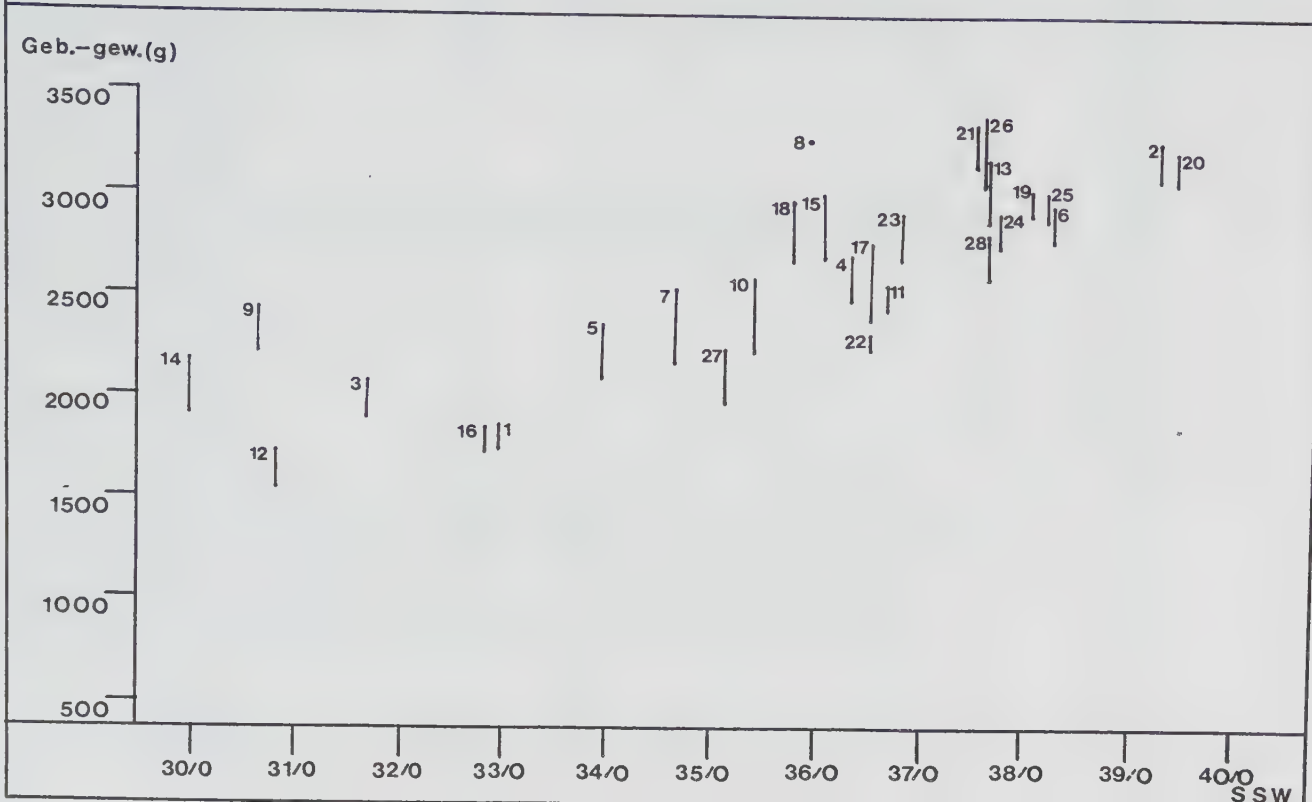
Tabelle 1

Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften von zwei eutrophen Kindern.

Gruppe 1 n = 28

Fall	SSW	Geb.gew.
1	33/0	1740 / 1810
2	39/2	3040 / 3190
3	31/4	2025 / 1885
4	36/2	2485 / 2670
5	34/0	2100 / 2310
6	38/2	2850 / 2730
7	34/5	2120 / 2560
8	36/0	3260 / 3260
9	30/4	2170 / 2360
10	35/3	2210 / 2600
11	36/5	2550 / 2400
12	30/6	1730 / 1520
13	37/5	3140 / 2880
14	30/0	1860 / 2160
15	36/1	2790 / 2990
16	32/6	1790 / 1740
17	36/4	2720 / 2360
18	35/6	2920 / 2660
19	38/1	3000 / 2880
20	39/4	3150 / 3030
21	37/4	3300 / 3100
22	36/4	2380 / 2370
23	36/6	2680 / 2880
23	37/6	2690 / 2860
25	38/2	2820 / 3000
26	37/4	2960 / 3330
27	35/1	2220 / 2140
28	37/4	2640 / 2860

Abb. 1 Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften von zwei eutrophen Kindern



3.1.2 Kollektiv der mangelentwickelten Kinder

In der Literatur werden üblicherweise die Kinder als mangelentwickelte definiert, deren Geburtsgewichte für die entsprechende Schwangerschaftswoche unter der 10. Perzentile einer bestimmten intrauterinen Wachstumskurve liegen.

Die Wachstumskurve von LUBCHENCO wurde herangezogen, da in ihnen Gemini enthalten sind. Den deutschen Verhältnissen entsprechen die Kurven von NICKL (39). Beim Vergleich beider Kurven zeigt sich, daß die 10. Perzentile nach NICKL der 25. Perzentile nach LUBCHENCO, und die 3. Perzentile nach NICKL der 10. Perzentile nach LUBCHENCO ähnelt. Ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht gering oberhalb der 10. Perzentile nach LUBCHENCO hat nach deutschen Verhältnissen ein Untergewicht. Es werden deshalb die mangelentwickelten Kinder in schwer und leicht mangelentwickelte Kinder eingeteilt. Die Kinder, deren Geburtsgewicht zwischen der 25. und 10. Perzentile nach LUBCHENCO liegen, werden als leicht mangelentwickelte, die, deren Gewicht unterhalb der 10. Perzentile liegen, als schwer mangelentwickelte bezeichnet.

Das Gestationsalter der Neugeborenen wurde nach dem Untersuchungsschema nach FARR kontrolliert.

3.1.2.1 Gruppe 2

Abb. 2 zeigt die Geburtsgewichte des Kollektivs der Schwangerschaften mit einem leicht oder schwer mangelentwickelten und einem eutrophen Kind. 30 Fälle wurden ausgewertet (Tab. 2).

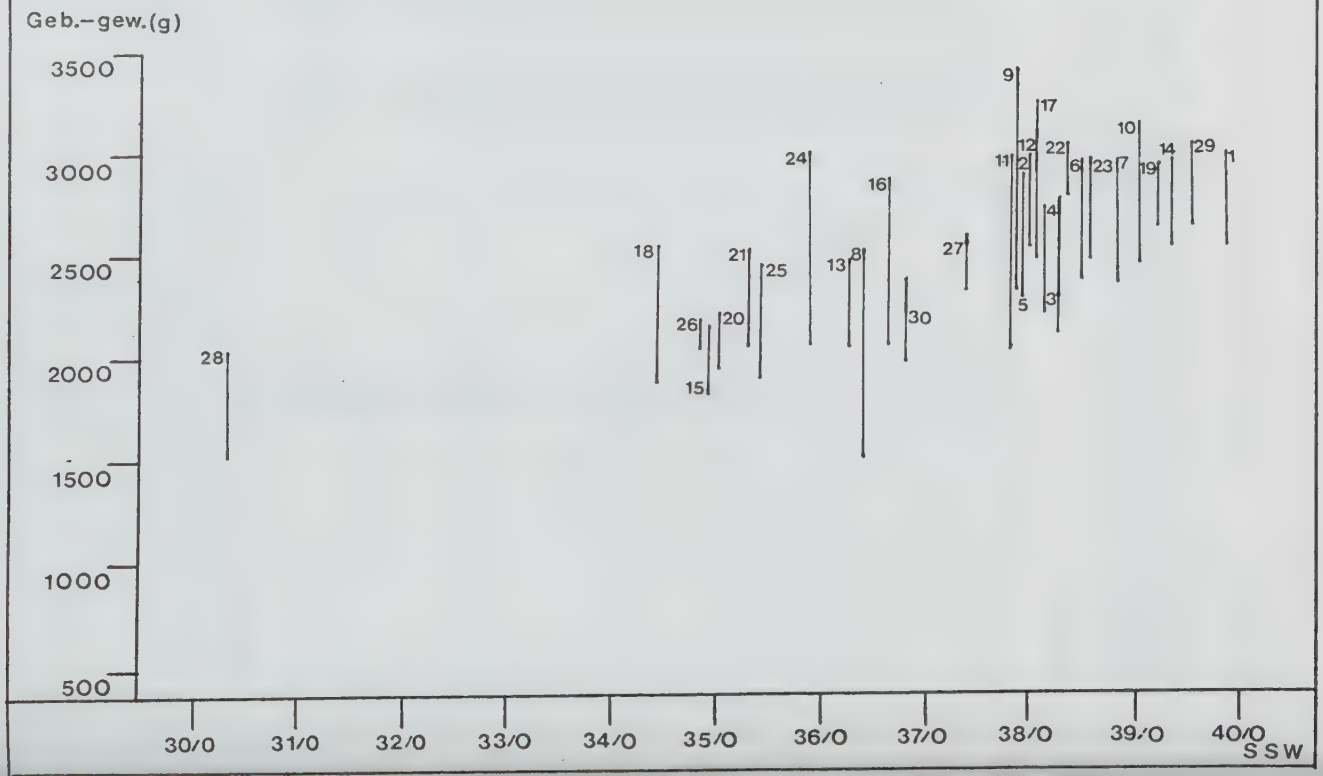
Tabelle 2

Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit einem mangelentwickelten (leicht oder schwer) und einem eutrophen Kind.

Gruppe 2 n = 30

Fall	SSW	Geb.gew.
1	40/0	2550 / 2985
2	38/0	2290 / 2880
3	38/2	2780 / 2170
4	38/1	2740 / 2230
5	30/0	2810 / 2260
6	38/4	2900 / 2370
7	39/0	2900 / 2310
8	36/3	2550 / 1500
9	38/0	3430 / 2360
10	39/1	3130 / 2410
11	38/0	2955 / 2140
12	38/0	2560 / 2910
13	36/2	2050 / 2420
14	39/3	2590 / 2880
15	35/0	2170 / 1830
16	36/5	2840 / 2090
17	38/1	3250 / 2450
18	34/3	2510 / 1850
19	39/2	2810 / 2630
20	35/0	2210 / 1900
21	35/2	2560 / 2050
22	38/3	3060 / 2780
23	38/4	2920 / 2410
24	36/0	3000 / 2010
25	35/3	2435 / 1820
26	35/0	2030 / 2190
27	37/3	2390 / 2570
28	30/2	2018 / 1520
29	39/4	3070 / 2630
30	36/6	2380 / 1920

Abb. 2 Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit einem mangelentwickelten (leicht oder schwer) und einem eutrophen Kind



3.1.2.2 Gruppe 3

Abb. 3 stellt die Geburtsgewichte des Kollektivs der Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern dar. Hier standen 9 Fälle mit 95 HPL-Bestimmungen zur Verfügung (Tab. 3).

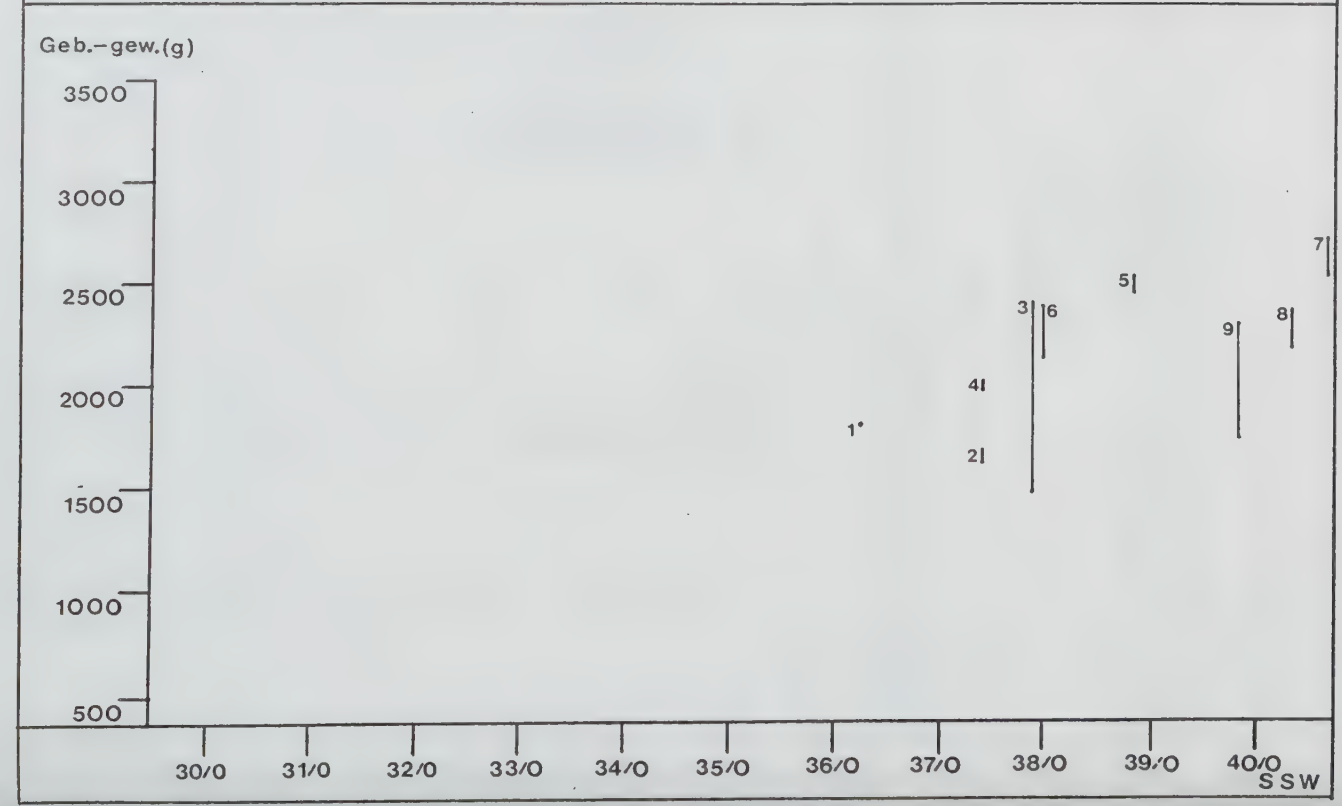
Tabelle 3

Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern.

Gruppe 3 n = 9

Fall	SSW	Geb.gew.
1	36/2	1790 / 1790
2	37/2	1640 / 1690
3	38/0	2410 / 1460
4	37/3	2000 / 1960
5	39/0	2510 / 2460
6	38/0	2380 / 2140
7	41/0	2595 / 2650
8	40/3	2180 / 2340
9	40/0	1720 / 2290

Abb. 3 Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern



3.1.2.3 Gruppe 4

Die Abb. 4 zeigt die Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickeltem Kind und deren Geburtsgewichte. Dieses Kollektiv umfaßt 14 Fälle mit 64 HPL-Bestimmungen (Tab. 4).

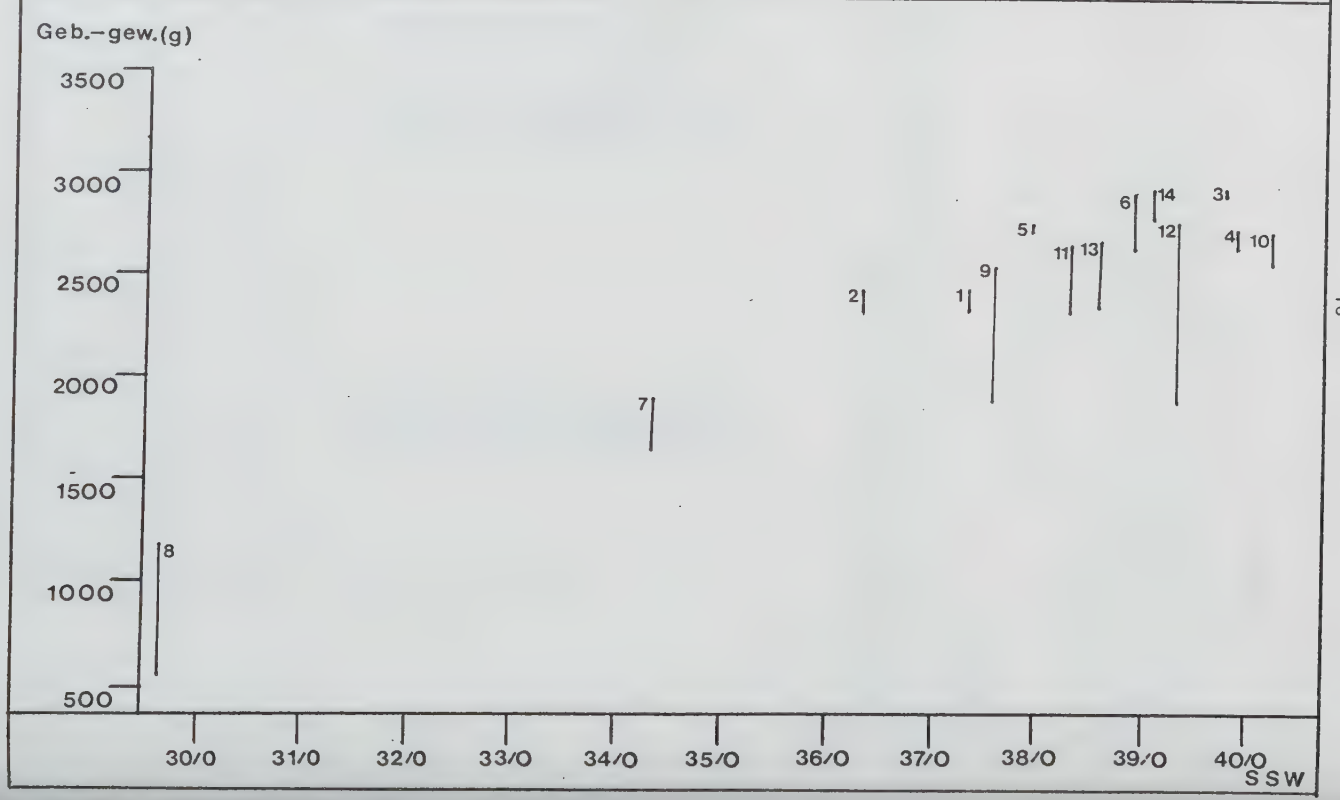
Tabelle 4

Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickeltem Kind.

Gruppe 4 n = 14

Fall	SSW	Geb.gew.
1	37/2	2320 / 2395
2	36/2	2270 / 2300
3	39/6	2820 / 2820
4	40/0	2630 / 2700
5	38/0	2700 / 2700
6	39/0	2820 / 2670
7	34/2	1680 / 1850
8	29/5	1190 / 550
9	37/4	2510 / 1810
10	40/2	2570 / 2690
11	38/2	2330 / 2680
12	39/2	2750 / 1800
13	38/4	2360 / 2630
14	39/1	2840 / 2760

Abb.4 Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickelten Kind



3.2 HPL-Analytik

Die HPL-Bestimmung im mütterlichen Serum wurde nach der Methode von LETCHWORTH et al. (40, 41) in Form des Radioimmunoassay der Firma Amersham/Buchler durchgeführt. Das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung besteht in der Kompetition von HPL der zu untersuchenden Proben und von markiertem (125 J) HPL um die Bindungsvalenzen eines HPL-spezifischen Antikörpers. Nach 30-minütiger Inkubation ist der Anteil des an den Antikörper gebundenen 125 J-HPL umgekehrt proportional der Konzentration des ursprünglich in der Probe vorhandenen unmarkierten HPL. Die sich anschließende Fällung mit Äthanol und eine Zentrifugation trennt die antikörpergebundenen Komponenten des Reaktionssatzes von den ungebundenen. Die Radioaktivität des Überstandes wird gemessen. Aus den Meßwerten der Standardsera wurde eine Standardkurve erstellt. Die HPL-Konzentrationen unbekannter Seren können aus der erstellten Standardkurve ermittelt werden. Der Test umfaßt einen Gesamtbereich einer Konzentration von 0,02 bis 10 µg/ml.

3.3 Statistische Methoden

Die HPL-Werte wurden in den einzelnen Kollektiven nach dem Schwangerschaftsalter in wöchentlichen Gruppen sortiert, sodann geordnet. Es wurden die Medianwerte, Maxima und Minima festgelegt. Zum statistischen Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für 2 unverbundene Stichproben benutzt; als signifikant wurde bezeichnet, wenn $p < 0.05$ war.

4. ERGEBNISSE

4.1 Qualitätskontrolle

Für die angewandte HPL-Bestimmungsmethode errechnete sich ein Variationskoeffizient als Maß für die Präzision der Methode innerhalb eines Assays von 4,3 %, von Tag zu Tag von 2 - 4 %. Die Wiederfindungsrate als Maß für die Richtigkeit betrug 99 %.

4.2 Klinische Ergebnisse

Für die Erstellung des HPL-Kollektivs von Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern lagen 204 Proben aus 28 Schwangerschaften vor. Ermittelt wurden die Median- sowie Maximal- und Minimalwerte (Abb. 9, Tab. 5).

Die HPL-Mediankurve steigt von der 23. SSW stetig an bis zur 33. SSW mit dem höchsten Wert von 12,5 µg/ml, fällt gering ab bis zur 36. SSW und bleibt bis zur 39. SSW konstant.

Die Kurve der HPL-Minimalwerte steigt an bis zur 34. SSW. Sie hat in der 28. SSW einen Wert von 6,1 µg/ml, um in der 34. SSW einen Wert von 9,5 µg/ml zu erreichen, fällt dann gering bis zur 39. SSW auf einen Wert von 7,1 µg/ml.

Die Kurve der HPL-Maximalwerte steigt ab der 24. SSW an, hat in der 28. SSW einen Wert von 13,1 µg/ml erreicht, ihren höchsten Wert in der 32. SSW mit 19,1 µg/ml, fällt aber bis zur 36. SSW auf einen Wert von 12,3 µg/ml, um dann leicht wieder anzusteigen.

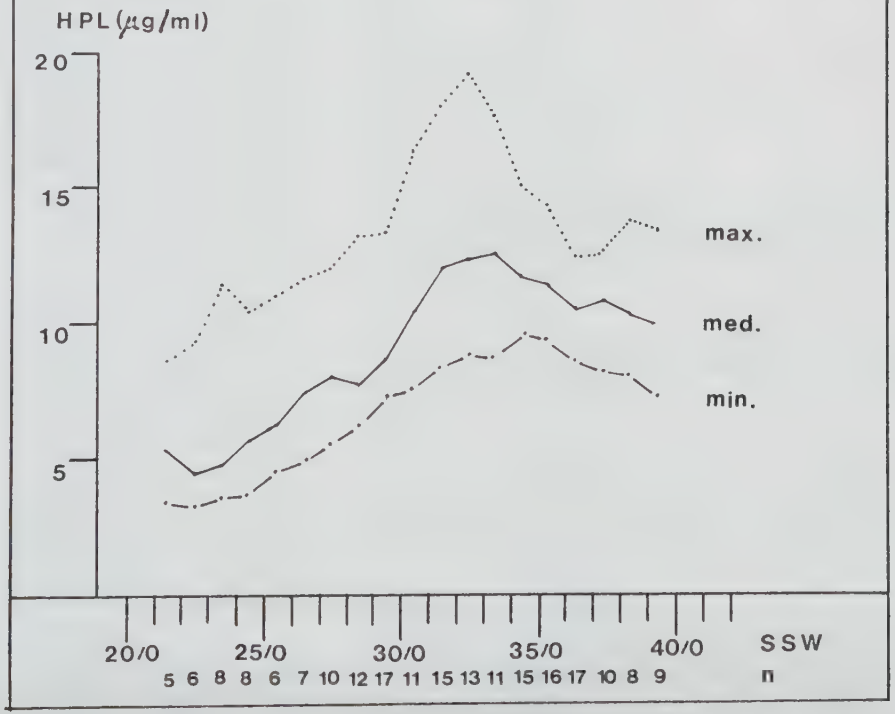
Der Anstieg der Maximalkurve ab der 29. SSW ist stärker als der der Median- und Minimalkurve.

Tabelle 5

Gruppe 1: Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern. 28 Fälle.

SSW	min	med	max	Bestimmungen
21/0-6	3,5	5,3	8,9	5
22/0-6	3,3	4,6	9,3	6
23/0-6	3,7	4,9	11,4	8
24/0-6	3,8	5,8	10,3	8
25/0-6	4,7	6,2	11,0	6
26/0-6	5,0	7,5	11,7	7
27/0-6	5,5	8,0	12,0	10
28/0-6	6,1	7,9	13,1	12
29/0-6	7,2	8,7	13,2	17
30/0-6	7,6	10,5	16,4	11
31/0-6	8,2	12,0	18,0	15
32/0-6	8,9	12,3	19,1	13
33/0-6	8,8	12,5	17,6	11
34/0-6	9,5	11,7	15,0	15
35/0-6	9,3	11,4	14,3	16
36/0-6	8,7	10,5	12,3	17
37/0-6	8,2	10,9	12,4	10
38/0-6	8,0	10,4	13,8	8
39/0-6	7,1	9,9	13,4	9

Abb. 9 Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern (n=28)



Zur Gewinnung der Median- sowie Maximal- und Minimalkurven der HPL-Werte von Zwillingsschwangerschaften mit einem leicht oder schwer intrauterin mangelentwickelten (Geburtsgewicht unter der 25. oder 10. Perzentile nach LUBCHENCO) und einem eutrophen Kind wurden 197 HPL-Proben aus 30 Schwangerschaften gebraucht (Abb. 10 und Tab. 6).

Die Mediankurve steigt von der 23. SSW von einem Wert von 4,8 µg/ml stetig an bis zur 32. SSW auf 10,6 µg/ml, fällt dann ab bis zur 39. SSW auf einen Wert von 7,9 µg/ml.

Die Minimalkurve folgt der medianen fast parallel, wobei sie in der 22. SSW ihren geringsten (3,2 µg/ml), in der 33. SSW ihren höchsten Wert (8,1 µg/ml) hat.

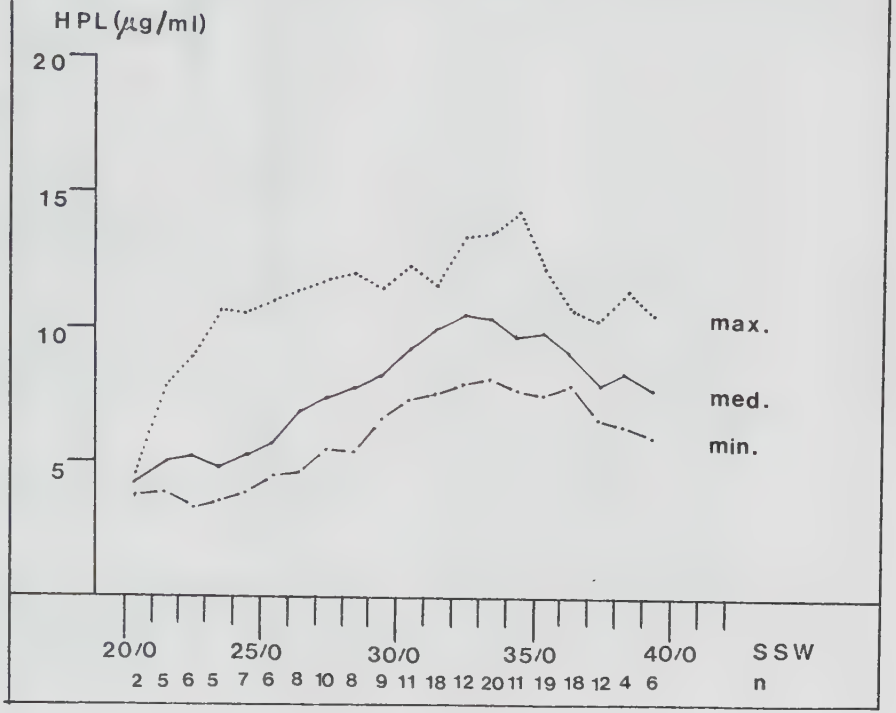
Die Maximalkurve steigt bis zur 23. SSW sehr steil bis auf einen Wert von 10,7 µg/ml an, erreicht ihren Höchstwert in der 34. SSW mit 14,3 µg/ml und endet in der 39. SSW bei 10,6 µg/ml.

Tabelle 6

Gruppe 2: Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit einem mengelentwickelten (leicht oder schwer) und einem eutrophen Kind. 30 Fälle.

SSW	min	med	max	Bestimmungen
20/0-6	3,8	4,2	4,6	2
21/0-6	3,9	5,0	7,9	5
22/0-6	3,2	5,1	8,9	6
23/0-6	3,5	4,8	10,7	5
24/0-6	3,9	5,2	10,5	7
25/0-6	4,6	5,8	11,0	6
26/0-6	4m8	7,0	11,3	8
27/0-6	5,6	7,4	11,9	10
28/0-6	5,4	7,9	12,0	8
29/0-6	6,8	8,2	11,5	9
30/0-6	7,4	9,3	12,1	11
31/0-6	7,6	10,0	11,7	18
32/0-6	8,0	10,6	13,5	12
33/0-6	8,1	10,4	13,6	20
34/0-6	7,9	9,8	14,3	11
35/0-6	7,7	9,9	12,2	19
36/6-0	8,0	9,1	10,8	18
37/0-6	6,9	8,0	10,4	12
38/0-6	6,5	8,3	11,3	4
39/0-6	6,0	7,9	10,6	6

Abb. 10 Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit einem mangelentwickelten (leicht oder schwer) und einem eutrophen Kind (n=30)



Zur Ermittlung des Kollektivs von Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer intrauterin mangelentwickelten Kindern (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile nach LUBCHENCO) lagen 95 HPL-Proben aus 9 Schwangerschaften vor (Abb. 11, Tab. 7).

Die Mediankurve, beginnend in der 24. SSW mit einem Wert von 2,8 µg/ml, steigt kontinuierlich an bis zur 35. SSW auf einen Wert von 6,3 µg/ml, um dann gering bis zur 38. SSW wieder abzufallen.

Die Minimalkurve beginnt bei einem HPL-Wert in der 24. SSW von 1,9 µg/ml, steigt gering an bis zur 28. SSW auf einen Wert von 3,1 µg/ml, fällt wieder ab bis zur 30. SSW auf 2,3 µg/ml, steigt wieder an bis zur 35. SSW auf 3,9 µg/ml, zeigt in der 36. SSW einen Tiefpunkt von 2,8 µg/ml und erreicht in der 38. SSW den Höchstwert von 4,0 µg/ml.

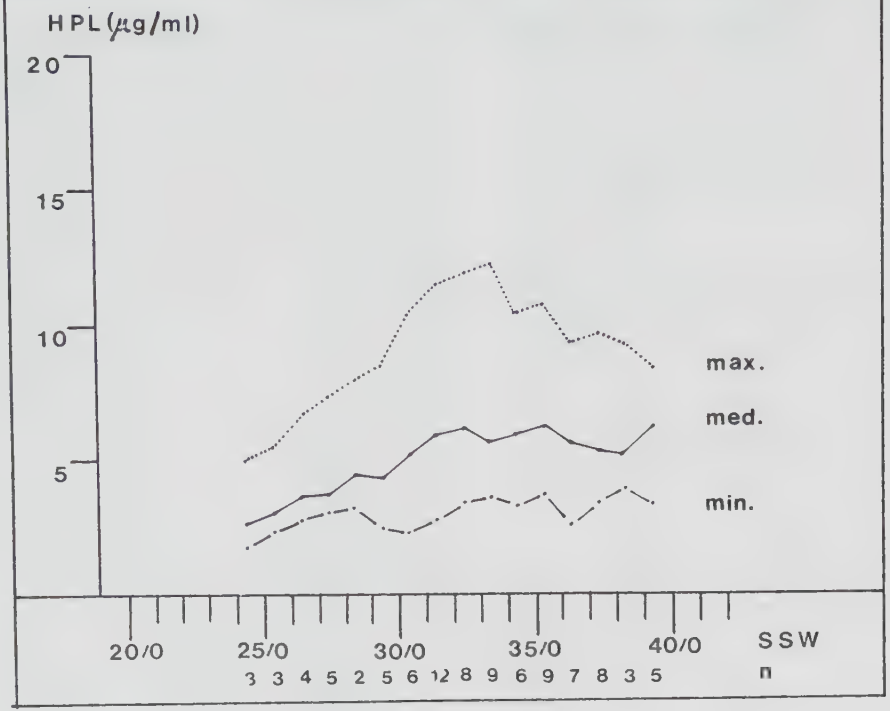
Die Kurve der maximalen HPL-Werte beginnt in der 24. SSW bei 5,0 µg/ml, erreicht in der 33. SSW den höchsten Wert von 12,3 µg/ml und fällt dann ab bis zur 39. SSW auf 8,6 µg/ml.

Tabelle 7

Gruppe 3: Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern. 9 Fälle.

SSW	min	med	max	Bestimmungen
24/0-6	1,9	2,8	5,0	3
25/0-6	2,3	3,0	5,5	3
26/0-6	2,8	3,7	6,9	4
27/0-6	3,0	3,8	7,3	5
28/0-6	3,1	4,5	8,0	2
29/0-6	2,6	4,4	8,4	5
30/0-6	2,4	5,2	10,3	6
31/0-6	2,9	6,0	11,6	12
32/0-6	3,5	6,1	12,0	8
33/0-6	3,7	5,9	12,3	9
34/0-6	3,3	6,0	10,6	6
35/0-6	3,9	6,3	10,9	9
36/0-6	2,8	5,8	9,4	8
37/0-6	3,5	5,3	9,8	8
38/0-6	4,0	5,2	9,3	3
39/0-6	3,3	6,3	8,6	5

Abb.11 Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern (n=9)



Die Median- sowie Maximal- und Minimalkurven des HPL-Kollektivs von Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht intrauterin mangelentwickelten Kind (Geburtsgewicht unter der 25. bzw. 10. Perzentile nach LUBCHENCO) wurden aus 64 HPL-Beobachtungen bei 14 Schwangerschaften ermittelt (Abb. 12, Tab. 8).

Die Medianwerte beginnen in der 25. SSW bei 5,6 µg/ml, steigen zum Höchstwert von 10,7 µg/ml in der 33. SSW an und fallen wieder ab bis zur 38. SSW auf einen Wert von 6,5 µg/ml.

Die Minimalwerte folgen oben genannter Kurve fast parallel bis zur 30. SSW auf einen Wert von 7,0 µg/ml, bleiben fast konstant bis zur 32. SSW (7,0 µg/ml), steigen an bis auf 7,8 µg/ml in der 33. SSW, um in gleicher Höhe bis zur 36. SSW zu bleiben. Ab der 36. SSW fallen die Werte ab auf 5,8 µg/ml in der 38. SSW.

Die Maximalwerte steigen ab der 25. SSW bis zur 26. SSW auf 11,0 µg/ml an, um in der 34. SSW ihren Höchstwert von 13,2 µg/ml zu erreichen, fallen ab bis zur 35. SSW auf 10,8 µg/ml und bleiben konstant bis zur 38. SSW.

Tabelle 8

Gruppe 4: Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickelten Kind. 14 Fälle.

SSW	min	med	max	Bestimmungen
25/0-6	5,0	5,6	6,2	2
26/0-6	4,8	6,9	11,0	4
27/0-6	5,2	7,0	11,2	5
28/0-6	5,3	7,8	10,8	4
29/0-6	6,9	8,0	11,6	4
30/0-6	7,0	9,0	12,3	6
31/0-6	7,1	10,1	12,0	5
32/0-6	7,0	10,2	12,3	6
33/0-6	7,8	10,7	13,0	4
34/0-6	7,7	9,9	13,2	5
35/0-6	7,0	10,2	10,8	7
36/0-6	7,3	10,0	10,9	4
37/0-6	7,0	9,1	10,3	4
38/0-6	5,8	8,5	11,0	3
39/0-6	-	5,6	-	1

Abb.12 Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickelten Kind (n=14)

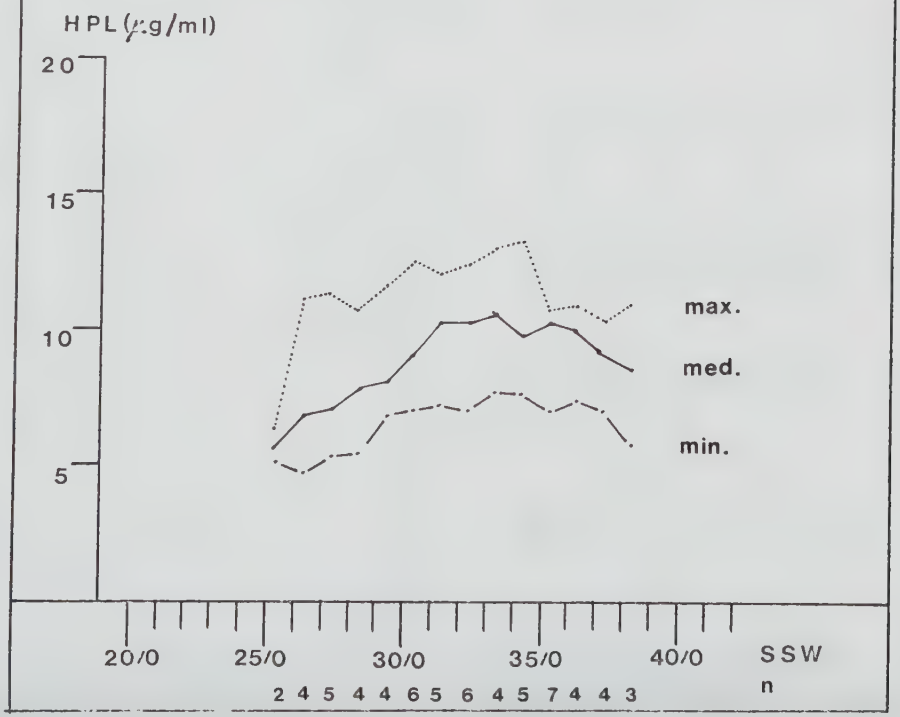


Abb. 13

Der Vergleich der Medianwerte des Normalkollektivs (Kurve 1) mit denen des HPL-Kollektivs mit einem mangelentwickelten (leicht oder schwer) und einem eutrophen Kind (Kurve 2) zeigt folgende Unterschiede nach der Signifikanzberechnung mit dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben: bis zur 30. SSW ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei der intrauterinen Mangelentwicklung, danach bis zur 39. SSW solche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 %.

Der Vergleich der Medianwerte des Normalkollektivs mit denen des HPL-Kollektivs mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern (Kurve 3) zeigt ständig signifikante Unterschiede, belegt durch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,01 %, wobei die größten Unterschiede sich ab der 29. SSW ergeben und bis zur 39. SSW bestehen bleiben.

Im Vergleich der HPL-Werte des Kollektivs mit zwei leicht oder einem schwer und einem leicht mangelentwickelten Kind (Kurve 4) und dem Normalkollektiv ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Abb. 13 Vergleich der Medianwerte des Normalkollektivs (Kurve 1 ——) mit den Medianwerten der Gruppe 2 (Kurve 2 .....), der Gruppe 3 (Kurve 3 –·–·–) und der Gruppe 4 (Kurve 4 – – – –)

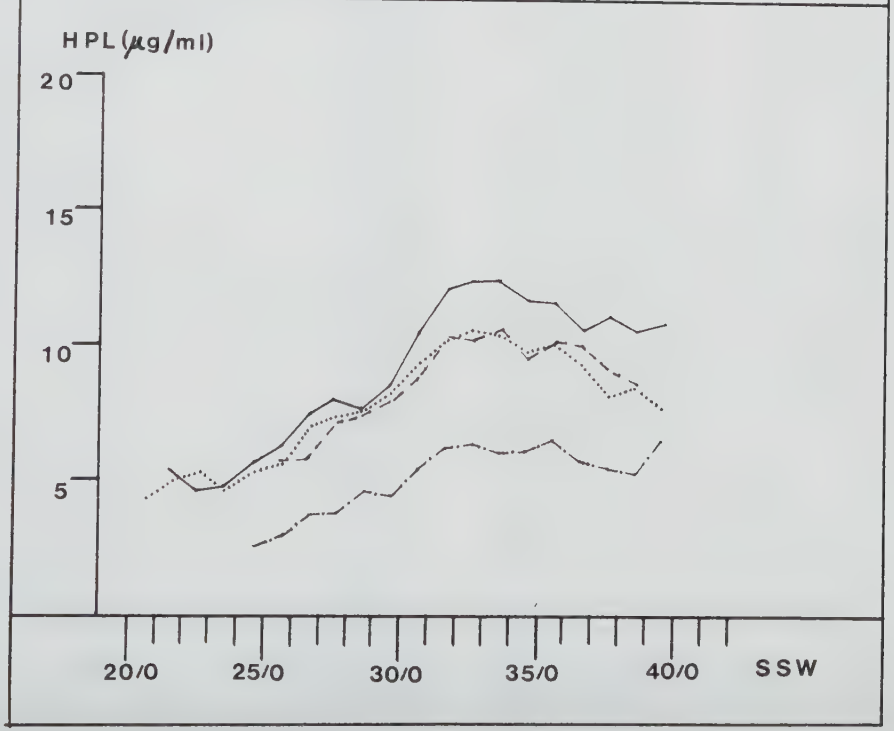


Abb. 14

Vergleich der HPL-Werte des Normalkollektivs von Einlingsschwangerschaften mit den HPL-Werten des Normalkollektivs von Zwillingsschwangerschaften.

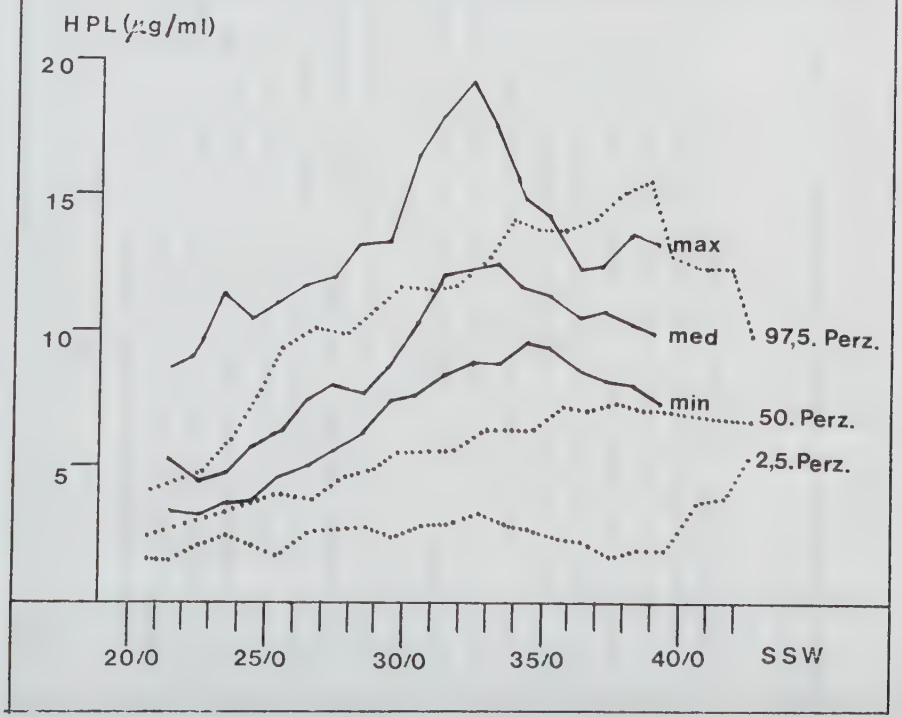
Die Werte in der 22. SSW liegen bei den Maximal-, Median- und Minimalkurven bei den Geminigraviditäten alle höher als beim Normalkollektiv.

Die Maximalkurve des Normalkollektivs steigt bis zur 26. SSW relativ steiler als die des Zwillingskollektivs an, verläuft dann fast parallel bis zur 30. SSW, aber unter der des Geminikollektivs. Die Werte der Zwillingsschwangerschaften steigen steil an bis zur 33. SSW und fallen ebenso steil bis zur 36. SSW wieder ab. Die Maximalkurve des Normalkollektivs steigt erst ab 32. SSW steiler an, um in einer Plateauphase bis zur 37. SSW zu bleiben und die Kurve des Zwillingskollektivs übertreffend ihren höchsten Wert in der 39. SSW zu erreichen.

Die Mediankurve der Zwillingsschwangerschaften steigt parallel, aber mit höheren Werten, bis zur 29. SSW mit dem Normalkollektiv an. Ab dieser Woche steigen die Werte stärker bis zur 34. SSW an als die des Normalkollektivs. Letzteres Kollektiv zeigt weiter steigende Werte bis zur 38. SSW, wohingegen die Zwillingsschwangerschaften eine abfallende Tendenz zeigen. Das Normalkollektiv hat in der 38. SSW den höchsten Wert, die Geminigraviditäten dagegen in der 34. SSW.

Die Minimalkurve des Normalkollektivs liegt immer - wie die Mediankurve - unter der des Zwillingskollektivs. Die Werte des Geminikollektivs steigen kontinuierlich stärker bis zur 35. SSW an als die des Normalkollektivs, die bis zur 33. SSW relativ konstant bleiben. Von der Woche an fallen die Werte des Normalkollektivs wieder ab bis zur 38. SSW, um dann wieder kräftig anzusteigen bis zum Höchstwert in der 42. SSW. Das Geminikollektiv fällt ab der 35. SSW stetig ab, bleibt aber mit ihren Werten über dem Normalkollektiv.

Abb. 14 Vergleich der HPL– Kurven des Normalkollektivs bei Einlingen (- - -) und des Normalkollektivs bei Zwillingen (——)



Untersucht wurden noch, ob eine Beziehung besteht zwischen letztem HPL-Gehalt praenatal und dem Plazentagewicht. Es wurden HPL-Werte herangezogen, die in einem kürzeren Zeitraum als 7 Tage vor der Geburt aus dem mütterlichen Serum bestimmt wurden.

In der Gruppe des Normalkollektivs (Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern) standen 22 Fälle zur Verfügung, dabei ergab sich eine Signifikanz von $p < 0.001$ (Abb. 15, Tab. 9).

In der Gruppe mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern wurden 7 Fälle ausgewertet. Hier ergab sich keine signifikante Verteilung (Abb. 16, Tab. 10).

Tabelle 9

Korrelation von Plazentagewicht und letzten HPL-Wert bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern. 22 Fälle.

HPL-Wert	Plazentagewicht
10,8 µg/ml	820 Gramm
15,8 µg/ml	1220 Gramm
13,4 µg/ml	1000 Gramm
12,3 µg/ml	1150 Gramm
12,2 µg/ml	1350 Gramm
11,6 µg/ml	960 Gramm
13,9 µg/ml	1320 Gramm
10,6 µg/ml	960 Gramm
8,3 µg/ml	1030 Gramm
11,1 µg/ml	980 Gramm
7,6 µg/ml	910 Gramm
9,5 µg/ml	1060 Gramm
13,5 µg/ml	1330 Gramm
12,2 µg/ml	1150 Gramm
10,9 µg/ml	1110 Gramm
9,8 µg/ml	1030 Gramm
8,3 µg/ml	950 Gramm
8,2 µg/ml	990 Gramm
10,6 µg/ml	1160 Gramm
10,2 µg/ml	920 Gramm
7,9 µg/ml	800 Gramm
13,4 µg/ml	1290 Gramm

Tabelle 10

Korrelation von Plazentagewicht und letztem HPL-Wert bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern. 7 Fälle.

HPL-Wert	Plazentagewicht
6,5 µg/ml	700 Gramm
7,2 µg/ml	880 Gramm
10,1 µg/ml	870 Gramm
9,1 µg/ml	1035 Gramm
5,3 µg/ml	840 Gramm
6,9 µg/ml	1100 Gramm
7,3 µg/ml	820 Gramm

Abb.15 Korrelation von Plazentagewicht und letztem HPL-Wert bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern

(Δt nicht mehr als 7 Tage)

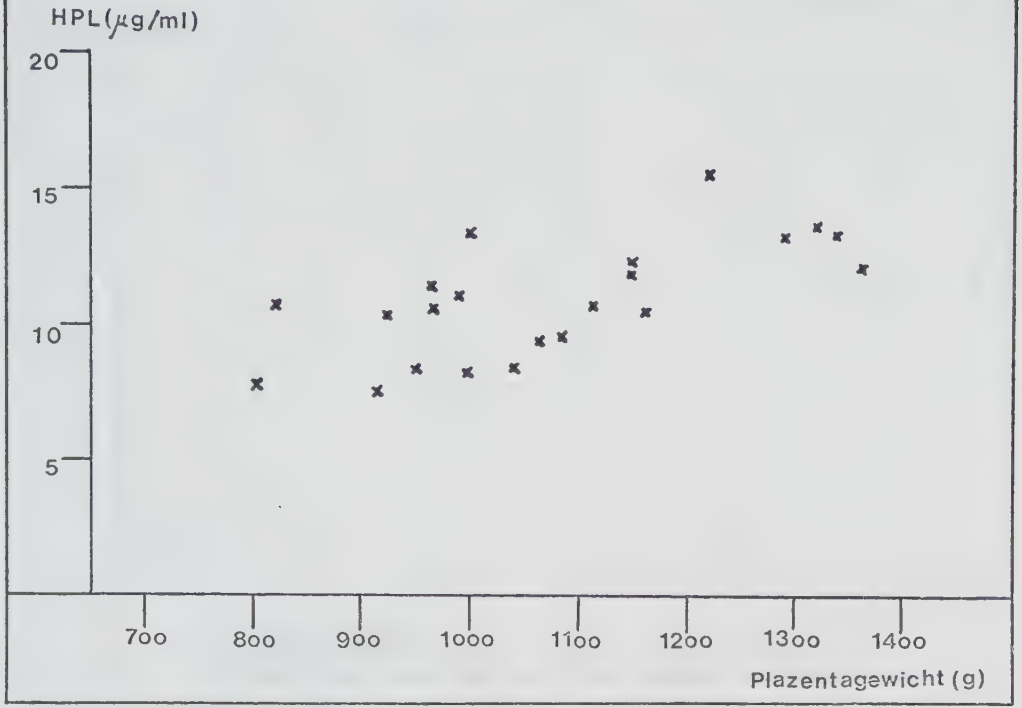
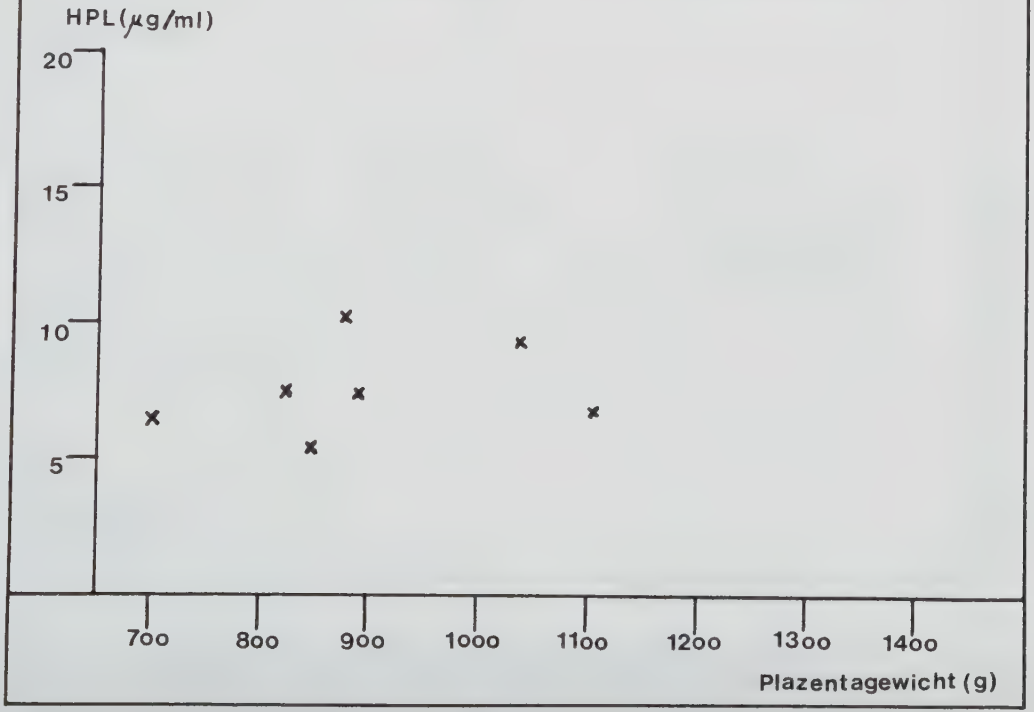


Abb.16 Korrelation von Plazentagewicht-und letztem HPL-wert bei Zwillingsschwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern

(Δ t nicht mehr als 7 Tage)



5. DISKUSSION

Bei der Überwachung von Zwillingsschwangerschaften zeigt sich, daß bei Verwendung der HPL-Normbereiche von Einlingsschwangerschaften häufig sich den klinischen Befunden widersprechende Daten ergeben. Die HPL-Werte klinisch unauffälliger Graviditäten lagen meist über denen des Einlingsnormbereiches. Die Literatur ist unergiebig, da in den bisher erschienenen Untersuchungen keine ausreichenden Fallzahlen eines Zwillingsnormkollektivs zur Verfügung standen. Besonders zur Überwachung von Risikograviditäten war es notwendig, spezielle Kollektive von Zwillingsschwangerschaften zu ermitteln und deren HPL-Werte zu erfassen.

81 Zwillingsgraviditäten wurden ausgewertet, wobei mindestens 3 Bestimmungen während des Schwangerschaftsverlaufes gefordert wurden, beginnend ab der 20. SSW.

Die Bestimmungen unterlagen einer ständigen Qualitätskontrolle (Interassay-Präzision: 4,3 %; Intrassay-Präzision: 2 - 4 %; Richtigkeit: 99 %).

Das Kollektiv von Zwillingsschwangerschaften mit zwei eutrophen Kindern ergab einen HPL-Normbereich, der mit einer ausreichenden Fallzahl bisher nicht in der Literatur angegeben wird. Der Vergleich zum HPL-Normkollektiv von Einlingsschwangerschaften läßt folgendes erkennen (Abb. 14): Ab der 25. SSW liegen die Mediankurve sowie die Maximalwert- und Minimalwertkurven deutlich über denen des jeweiligen Einlingskollektivs. Die Mediankurve erreicht in der 34. SSW ihr Maximum mit 12,5 µg/ml, wobei auffällig ist, daß der Anstieg von der 28. SSW von 7,9 µg/ml auf 12,5 µg/ml in der 34. SSW steiler ist als im Einzelkollektiv, das erst in der 37. SSW ihr Maximum erreicht. Dafür ist der Abfall der Mediankurve steiler als im Vergleichskollektiv. Die Maximalwertkurve hat parallel zur Medianwertkurve um die 33. SSW ihr Maximum; auch bei ihr ist ein stärkerer Abfall als bei der vergleichbaren Kurve des Normalkollektivs festzustellen.

Die direkte Gegenüberstellung der Minimalwertkurven beider Normkollektive zeigt, daß die des Zwillingsnormkollektivs ab der 24. SSW immer über der Mediankurve des Einlingskollektivs liegt.

Die qualitative Betrachtung der HPL-Bereiche der beiden Kollektive, die ein mangelentwickeltes (leicht oder schwer) und ein eutrophes Kind (Abb. 10) und die zwei leicht oder ein schwer und ein leicht mangelentwickeltes Kind (Abb. 12) beinhalten, läßt frühere Höhepunkte der Median- sowie Maximal- und Minimalwertkurven als die des Normalkollektivs der Einzelgraviditäten erkennen. Beide Kollektive sind gegen das Normalkollektiv nach dem Wilcoxon-Test signifikant unterschiedlich bis zur 30. SSW. Von da an ist ein deutlicher Unterschied ($p < 0,1$) festzustellen. Für den klinischen Gebrauch wären demzufolge wahrscheinlich keine getrennten HPL-Bereiche notwendig.

Die Betrachtung der Kollektive der Schwangerschaften mit zwei schwer mangelentwickelten Kindern (Abb. 11) zeigt dagegen einen über den ganzen Schwangerschaftsbereich signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Die Maximalwertkurve der schwer hopotrophen Gruppe liegt ständig unter der Mediankurve des Normalkollektivs, ebenso die Mediankurve unter der Minimalwertkurve des Normalkollektivs. Die beiden HPL-Bereiche überschneiden sich nur in einem relativ schmalen Band. Die Anfangswerte - beginnend mit der 25. SSW - liegen alle unter den Werten des Normalkollektivs, was auf eine nutritive Störung nicht erst jenseits der 30. Schwangerschaftswoche schließen läßt.

Um eine übersichtliche Gegenüberstellung der einzelnen in der Arbeit erwähnten Kollektive zu ermöglichen, wurden in der Abb. 13 nur die Medianwerte zur Darstellung gebracht. Die Abbildung zeigt, daß der Medianwert des Gemininormalkollektivs ab der 23. SSW ständig über den 50. Perzentilen der anderen Kollektive liegt. Besonders ab der 29. SSW heben sich die HPL-Werte deutlich ab. Die 50. Perzentile der Gruppe mit einem leicht und einem schwer oder zwei leicht mangelentwickelten Kindern

und der Gruppe mit einem eutrophen und einem mangelentwickelten Kind weichen nicht voneinander ab, verlaufen jedoch ab der 29. SSW nicht mehr parallel zum Normgeminikollektiv.

Die Mediankurve der Gruppe mit zwei schwer hopotrophen Kindern liegt weit unter den anderen. Die Werte übersteigen nie die 7 µg/ml-Grenze; wobei erwähnenswert ist, daß sich ab der 32. SSW fast eine Plateauphase einstellt. Die Plateaubildung jenseits der 32. SSW bei der Gruppe ist Ausdruck einer schweren Plazentainsuffizienz.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Zeitraum von 1973 bis 1978 wurden 81 Geminigraviditäten durch 560 HPL-Bestimmungen überwacht.

Das Serum-HPL der Mütter wurde nach der Methode von LETCHWORTH et al. in Form des Radioimmunoassay der Firma Amersham/Büchler bestimmt.

Das Kollektiv wurde nach den Geburtsgewichtverteilungskurven nach LUBCHENCO eingeteilt in Graviditäten mit zwei eutrophen Kindern und in Graviditäten mit schwer und/oder leicht intrauterin mangelentwickelte Kinder. Die einzelnen Kurven der HPL-Bereiche werden beschrieben.

Gegenübergestellt wurden das Normkollektiv der Einlingsschwangerschaften dem Normkollektiv der Geminigraviditäten. Die Maximal-, Median- und Minimalwertkurven lagen bei den Zwillingen immer über den entsprechenden Perzentilen der Einlinge. Die genannten Perzentilen der Zwillingsschwangerschaften zeigten früher ihre Maxima als die der Einlingsschwangerschaften. Ab der 36. SSW fallen die Kurven der Zwillinge fast parallel ab, dies ist dem Einlingkollektiv nicht zu entnehmen.

Die Minimalwert- und Medianwertkurven der Zwillinge befinden sich im Bereich der 50. und 97,5. Perzentilen der Einlinge. Hieraus ergibt sich, daß die Zwillinge nach eigenen HPL-Normkurven überwacht werden müssen.

Die mangelentwickelten Kinder wurden in einzelne Untergruppen unterteilt und jeweils mit der Normkurve der Zwillinge verglichen. Das Kollektiv, das durch zwei schwer mangelentwickelte Kinder definiert wurde, zeigt über den ganzen Schwangerschaftsbereich signifikante Unterschiede zum Normalkollektiv ($p < 0,01$). Die beiden weiteren Gruppen von mangelentwickelten Kindern zeigen bis zur 30. SSW signifikant unterschiedliche HPL-Werte.

Der Versuch, Korrelationen zwischen Plazentagewicht und letztem HPL-Wert bei dem Kollektiv zwei eutropher Kinder und zwei schwer mangelentwickelter Kinder herzustellen, ergab eine signifikante Abweichung dieser Größen mit $p < 0{,}001$ bei den eutrophen Kindern. Der Gruppe mit den hypotrophen Kindern konnte das nicht entnommen werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

(1) FUKUSHIMA, M.: Studies on somatotropic hormone secretion in gynecology and obstretrics.
Tohoku J.Exper.Med. 74 (1961) 161

(2) ITO, Y., k. HIGASCHI: Studies on the prolactin-like substance in human placenta.
Endocrinologia Japonica 8 (1961) 279

(3) JOSIMOVICH, J.B., J.A. MAC LAREN: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologcally related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71 (1962) 209

(4) SCIARRA, J.J., S.L. KAPLAN, M.M. GRUMBACH: Localization of antihuman growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionoc "growth hormone-prolactin".
Nature (London) 199 (1963) 1005

(5) GAU, G.S., T. CHARD: Location of the protein hormones of the placenta by the immunoperoxidase technique.
Brit.J.obstet.Gynaec. 83 (1976) 876

(6) GENAZZANI, A.R., J. HÜRLIMANN, P. FIORETTI, J.P. FELBER: In vitro synthesis of an ACTH-like hormone and human chorionoc somatomammotrophin by placental and amniotic cells.
Experientia 30 (1974) 430

(7) GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN: On the placentae origin and purification of chorionoc "growth hormone-prolactin" and its immunoassay in pregnancy.
Trans.N.Y.Acad.Sci. 27 (1964) 167

(8) RAHMAN, S.A., V. HINGORANI, K.R. LAUMAS: Preliminary report on plasma human placental lactogen (HPL) levels during pregnancy and its biosynthesis in vitro in term placenta.
J.Reprod.Fertil. 38 (1974) 228

(9) FLORINI, J.R., G. TONELLI, C.B. BREUER, J. COPPOLA, J. RINGLER, P.H. BELL: Characterization and biological effects of purified placental protein (human).
Endocrinology 79 (1966) 692

(10) LI, C.H., J.S. DIXON, D. CHUNG: Primary structure of the human chorionic somatomammotropin (HCS) molecule.
Science 173 (1973) 56

(11) SHERWOOD, L.M., S. HANDWERGER, W.D. Mc LAURIN: The structure and function of human placental lactogen. In: WOLSTENHOLME, G.E.W., J. KNIGHT. Lactogenic hormones. Ciba Foundation Symposium, London 1971, Churchill Livingstone, Edinburgh - London 1972

(12) GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN: On the placental origin and purification of chorionc "growth hormone-prolactin" and its immunoassay in pregnancy. Trans.N.Y.Acad.Sci. 27 (1964) 167

(13) FRIESEN, H.: Purification of a placental factor with immunological and chemical similarity of human growth hormone. Endocrinology 76 (1965) 369

(14) LI, C.H., H.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN, J.B. JOSIMOVICH, H. FRIESEN, K.J. CATT: Human chorionoc somatomammotropin (HCS), proposed terminology for designation of a placental hormone. Experientia 24 (1968) 1288

(15) WOLSTENHOLME, G.E.W., J. KNIGHT: Lactogenic hormones, Ciba Foundation Symposium, May 1971. Churchill, Edingburg - London 1971, 400

(16) GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN, J.J. SCIARRA, I.M. BURR: Chorionic growth hormoneprolactin (CGP): Secretion, disposition, biologic activity in man, and postulatet function as the "growth hormone" of the second half of pregnancy. Ann.N.Y.Acad.Sci. 148 (1968) 501

(17) JOSIMOVICH, J.B., D.H. MINTZ: Biological and immunological studies of the human placental lactogen. Ann.N.Y.Acad.Sci. 148 (1968) 488

(18) KELLER, P.J., C. GERBER, H. GREUB: Die Proteohormone der menschlichen Placenta. II. Sekretion, Abbau und Ausscheidung von HPL und HCG. Schweiz.Z.Gynäk.Geburtsh. 2 (1971) 99

(19) SAMAAN, N.A., S.C.C. YEN, H. FRIESEN, O.H. PEARSON: Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. J.Chin.Endocr. 26 (1966) 1303

(20) KAPLAN, S.L., M.M. GRUMBACH: Serum chorionic "growth hormone prolactin" and serum pituitary growth hormone on mother and fetus at term. J.clia.Endocrinol. 25 (1965) 1370

(21) TEOH, E.S., W.N. SPELLACCY, W.C. BUHI: Human chorionic somatomammotrophin (HCS): Anew index of placental function.
J.Obstet.Gynaec.Brot.Cwlth. 78 (1971) 673

(22) DUDENHAUSEN, J.W.: Klinische Bedeutung des humanen plazentaren Lactogens in der 2. Schwangerschaftshälfte. Habilitatitionsschrift 1977,
Thieme Verlag Stuttgart 1978

(23) SAXENA, B.N., K. EMERSON jr., H.A. SELENKOW: Serum placental lactogen (HPL) levels as an index of placental function.
New Engl.J.Med. 281 (1969) 225

(24) THEPPISAI, H., D.R. MISHELL, R.M. NAKAMURA: Comparison of a rapid new method of hemagglutination inhibition assay of HPL with microcomplement fixation and radioimmunoassay.
J.Clin.Endocr. 32 (1971) 382

(25) GENAZZANI, A.R., F. COCOLA, P. NERI, P. FIORETTI: Human chorionic somatomammotropin (HCS) plasma levels in normal and pathological pregnancies and their correlation with the placental function.
Acta endocr.(kbh) Vol 71, Suppl. 167 (1972)

(26) SINGER, W. H. DESJARDINS, G. FRIESEN: Human placental lactogen. An index of placental function.
Obstet. and Gynec. 36 (1970) 222

(27) HAOUR, F., M. COHEN, J. BERTRAND: Radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin (HCS), plasma levels in normal and abnormal pregnancies.
Rev.Eur.Etudes Clin.Biol. 16 (1971) 124

(28) BELLMANN; O., N. LANG: Humanes placentares Laktogen (HPL) im Serum bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus, Rh-Inkompatibilität, schwerer Gestose und Gemini.
Z.Geburtsh.Perinat. 177 /1973) 110

(29) THORELL, J.: Ultrasound and human placental lactogen screening for early detection of twin pregnancies.
Lancet (1976) I, 4

(30) THIERY, M., M. DHONT, D. VANDEKERCKHOVE: Serum HCG and HPL in twin pregnancies.
Acta Obstet.Gynecol.Scand. 56 (1977) 495

(31) WESTIN, B.: Gravidogram and fetal growth. Comparison with biochemical supervision.
Acta Obstet.Gynecol.Scand. 56 (1977) 273

(32) SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, S.A. BIRK: Human placental lactogen levels in multiple pregnancies. Obstet.Gynecol. 52 (1978) 210

(33) BATRA, S., N.O. SJOEBERG, A. ABERG: Human placental lactogen, estradiol-17 beta and progesterone levels in the third trimester and their respective values for detecting twin pregnancy. Am.J.Obstet.Gynecol. 131 (1978) 69

(34) SOERENSEN, S.: An electroimmuno-assay of the pregnancy-specific beta 1-glycoprotein (SP1) in normal and pathological pregnancies, and its clinical value compared to human chorionic somatomammotropin (HCS). Acta Obstet.Gynecol.Scand. 57 (1978) 193

(35) DUNCAN, S.L.B., B. GINZ, H. WAHAB: Use of ultrasound and hormone assays in the diagnosis, management, and outcome of twin pregnancy. Obstet.Gynecol. 53 (1979) 367

(36) PLUTA, M., W. HARDT, K. SCHMIDT.GOLLWITZER, M. SCHMIDT-GOLLWITZER: Radioimmunoassay of serum SP 1 and HPL in normal and abnormal pregnancies. Arch.Gynecol. 227 (1979) 327

(37) HARRISON, R.F., S. BISWAS: Maternal plasma, human placental lactogen, alpha-fetoprotein, prolactin and growth hormone on early pregnancy. Int.J.Gynaecol.Obstet. 17 (1980) 471

(38) LUBCHENCO, L., C. HANSMANN, M. DRESSLER, E. BOYD: Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 31 (1963) 793

(39) NICKL, R.: Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang. Inaugural-Dissertation, München 1972

(40) LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON, T. CHARD: A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotrophin. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 78 (1971) 535

(41) LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON, T. CHARD: A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotrophin. The normal range in the third trimester and its relation to fetal weight. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 78 (1971) 542

DANKSAGUNG

Frau Dipl. Mathematikerin K. SCHMIDT vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin hat mich, dankenswerterweise, in den Fragen der Statistik angeleitet und beraten.

Herrn Prof.Dr.med. J.W. DUDENHAUSEN bin ich zu aufrichtigem Dank verpflichtet für die Thematik der Arbeit sowie für die Geduld und Beratung bei der Bearbeitung dieses Themas!

LEBENSLAUF

Geboren bin ich am 8. Mai 1942 in Magdeburg. Besuch der Schule in Magdeburg, Bremerhaven und Stuttgart, wo ich 1963 das Abitur erlangte. Studium der Psychologie und Medizin in Tübingen, Kiel, Berlin, Düsseldorf, Innsbruck und Tübingen, wo ich 1971 das Staatsexamen ablegte. Medizinalassistentenzeit in Berlin. Stabsarzt bei der Marine. Klinische Arbeit in Berlin in der urologischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der FU Berlin und Facharztausbildung in der Frauenklinik Berlin-Neukölln. Facharztanerkennung 1977. Niederlassung als Gynäkologe und Geburtshelfer 1978 in Berlin-Lichterfeld/West. Verheiratet und zwei Kinder.